

51

Int. Cl. 2:

A 61 K 31-05

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES  PATENTAMT

A261

DT 25 13 797 A1

11

Offenlegungsschrift 25 13 797

21

Aktenzeichen: P 25 13 797.7

22

Anmeldetag: 27. 3. 75

43

Offenlegungstag: 9. 10. 75

30

Unionspriorität:

32 33 31

28. 3. 74 Großbritannien 13739-74

54

Bezeichnung: Pharmazeutische Zusammensetzung

71

Anmelder: Imperial Chemical Industries Ltd, London

74

Vertreter: Fincke, H., Dr.-Ing.; Bohr, H., Dipl.-Ing.; Staeger, S., Dipl.-Ing.;
Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder: Glen, John Baird; James, Roger; Macclesfield, Cheshire (Großbritannien)

DT 25 13 797 A1

2513797

PATENTANWÄLTE
DR.-ING. H. FINCKE
DIPL.-ING. H. BOHR
DIPL.-ING. S. STAEGER

Patentanwälte Dr. Fincke - Bohr - Staeger - 8 München 5 - Möllerstraße 31

8 MÜNCHEN 5, 27. März 1975
Möllerstraße 31
Fernruf: (089) * 26 60 60
Telegramme: Claims München
Telex: 5239 03 claim d

Mappe No. 23723 - Dr.K/P
Bitte in der Antwort angeben
Case PH. 26894

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED
London, Großbritannien

Pharmazeutische Zusammensetzung

Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die parenteral an Warmblütler verabreicht werden kann, um eine allgemeine Anästhesie zu erzeugen.

Gemäß der Erfindung wird eine sterile pharmazeutische Zusammensetzung vorgeschlagen, welche die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol gemeinsam mit einem sterilen pharmazeutisch zulässigen Verdünnungsmittel oder Trägermittel enthält, wobei die Zusammensetzung sich dazu eignet, entweder direkt oder nach einer Verdünnung mit einem flüssigen Verdünnungsmittel an Warmblütler parenteral verabreicht zu werden.

Die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol ist eine bekannte Verbindung, sie kann durch bekannte Maßnahmen erhalten werden. Bei Labortemperatur ist sie flüssig (Fp 18°C).

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise eine wäßrige Zusammensetzung, welche die Verbindung 2,6-Diiso-

509841/0891

propylphenol in steriler Mischung mit Wasser und einem oberflächenaktiven Mittel oder einem anderen löslich machenden Mittel enthält. Sie kann gegebenenfalls auch ein oder mehrere zusätzliche Lösungsmittel enthalten.

Alternativ kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine wäßrige Zusammensetzung sein, welche die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol in steriler Mischung mit Wasser und einem zusätzlichen wassermischbaren, nicht-wäßrigen Lösungsmittel enthält, wobei die Verhältnisse derselben so gewählt sind, daß eine homogene Zusammensetzung erhalten wird.

Alternativ kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch eine flüssige nicht-wäßrige Zusammensetzung sein, welche aus einer sterilen Lösung der Verbindung 2,6-Diisopropylphenol in einem geeigneten, wassermischbaren, nicht-wäßrigen Lösungsmittel besteht, wobei diese Lösung gegebenenfalls auch ein oberflächenaktives Mittel enthalten kann. Eine solche Zusammensetzung kann direkt für eine parenterale Verabreichung, insbesondere an Tiere, verwendet werden. Sie kann aber auch eine konzentrierte Lösung sein, die mit sterilem Wasser, das gegebenenfalls ein oberflächenaktives Mittel enthält, verdünnt werden kann, wobei die sterile verdünnte wäßrige Zusammensetzung dann solcherart ist, wie es in den beiden vorstehenden Absätzen beschrieben ist.

Alternativ kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch aus einem sterilen festen oder halb-festen Gemisch von 2,6-Diisopropylphenol mit einem festen Verdünnungsmittel, wie z.B. Lactose, Saccharin-natrium oder ein Cyclodextran, bestehen, wobei die Zusammensetzung mit einem sterilen wäßrigen Verdünnungsmittel verdünnt werden kann, um eine Zusammensetzung herzustellen, die in den beiden Absätzen beschrieben ist, die dem letzten obigen Absatz vorhergehen.

Alternativ kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch eine Öl-in-Wasser-Emulsion sein, bei welcher das 2,6-Diisopropylphenol entweder alleine oder als Lösung in einem mit Wasser unmischbaren Lösungsmittel, wie z.B. einem pflanzlichen Öl, beispielsweise Erdnußöl, oder einem Ester einer Fettsäure, beispielsweise Äthyloleat, unter Zuhilfenahme eines oberflächenaktiven Mittels in Wasser emulgiert ist.

Ein geeignetes oberflächenaktives Mittel ist beispielsweise ein nicht-ionisches oberflächenaktives Mittel, wie z.B. ein Kondensationsprodukt aus Äthylenoxid mit einer Fettsäure, wie z.B. Polyoxyäthylenlaurat, -stearat oder -oleat, wie z.B. ein oberflächenaktives Mittel, das unter dem Warenzeichen "Myrj" bekannt ist; oder ein Kondensationsprodukt aus Äthylenoxid mit einem pflanzlichen Öl, wie z.B. Castoröl, oder einem Derivat davon, wie z.B. ein oberflächenaktives Mittel, das unter den Warenzeichen "Cremophor", "Micelliphor", "Texofor" D, "Emulphor" (oder "Mulgofen") bekannt ist; oder ein Kondensationsprodukt aus Äthylenoxid mit einem langkettigen Alkohol, wie z.B. Polyoxyäthylen-cetyl-, -lauryl-, -stearyl- oder -oleyl-äther, wie z.B. das oberflächenaktive Mittel, das unter dem Warenzeichen "Brij" bekannt ist; oder ein Kondensationsprodukt aus Äthylenoxid mit einem Teilester, der sich von einer Fettsäure und einem Hexitanhydrid ableitet, wie z.B. ein Polyoxyäthylen-sorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat oder -monooleat, wie z.B. ein oberflächenaktives Mittel, das unter dem Warenzeichen "Tween" bekannt ist; oder ein Polyoxyäthylen/Polyoxypropylen-Blockmischpolymer, wie z.B. dasjenige oberflächenaktive Mittel, das unter dem Warenzeichen "Pluronic" bekannt ist.

Spezielle oberflächenaktive Mittel der obigen Type, die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendet werden können, sind diejenigen, die unter den folgenden Warenzeichen bekannt

sind: "Tween" 20, 40, 60 oder 80; "Myrj" 52 oder 53; "Brij" 35; "Pluronic" F68; "Emulphor" (oder "Mulgofer") EL 620 oder EL 719; "Texophor" D40 oder D80; "Cremophor" EL, RH40 oder RH60 oder "Micelliphor". Von diesen werden "Cremophor" EL, "Cremophor" RH40, "Micelliphor" oder "Pluronic" F68 bevorzugt.

Andere oberflächenaktive Mittel, die in erfindungsgemäßen Zusammensetzungen verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Zusammensetzung von der Emulsionstyp ist, sind natürlich vorkommende Phosphatide, wie z.B. Lecithin, oder Ester aus einem Hexitanhydrid und einer Fettsäure, wie z.B. Sorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat oder -monooleat, beispielsweise das oberflächenaktive Mittel, das unter dem Warenzeichen "Span" bekannt ist.

Ein geeignetes löslich machendes Mittel außer einem oberflächenaktiven Mittel ist beispielsweise Polyvinylpyrrolidon, Saccharin-natrium oder ein Cyclodextran.

Ein geeignetes zusätzliches Lösungsmittel in einer erfindungsgemäßen wäßrigen Zusammensetzung oder ein geeignetes nicht-wäßriges Lösungsmittel, welches in einer erfindungsgemäßen flüssigen nicht-wäßrigen Zusammensetzung verwendet werden kann, ist beispielsweise ein Alkohol, wie z.B. Äthanol; ein Glycerin, wie z.B. Propylenglykol, Hexenylglykol oder ein Polyäthylenglykol, beispielsweise ein Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von annähernd 200, 400 oder 600; oder ein Glykolmonoäther, wie beispielsweise Äthylenglykolmonoäthyläther; oder ein mit Wasser mischbarer Ester oder ein mit Wasser mischbares Amid, beispielsweise γ -Butyrolacton, Äthyllactat, N-Methylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N- β -Hydroxyäthyllactamid oder N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff. Ein bevorzugtes Lösungsmittel ist Äthanol, Propylenglykol oder ein Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht

509841/0891

von annähernd 200, 400 oder 600.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße wäßrige Zusammensetzung enthält 0,1 bis 5 Gew.-%, insbesondere 1 bis 2 Gew.-%, besonders 2 Gew.-%, 2,6-Diisopropylphenol; 2 bis 30 Gew.-%, insbesondere 10 bis 20 Gew.-%, eines nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittels, und gegebenenfalls 2 bis 30 Gew.-% eines Alkohols oder Glykols als zusätzliches Lösungsmittel, wobei der Rest der Zusammensetzung aus Wasser besteht.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung, die kein oberflächenaktives Mittel enthält, enthält 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 1 bis 2 Gew.-%, besonders 2 Gew.-%, 2,6-Diisopropylphenol und 10 bis 99,9 Gew.-%, insbesondere 40 bis 98 Gew.-%, eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, wobei der Rest der Zusammensetzung, sofern nötig, aus Wasser besteht.

Wenn ein alternatives löslich machendes Mittel verwendet wird, dann ist dies in der Zusammensetzung im Bereich von beispielsweise 20 bis 40 Gew.-% (für Polyvinylpyrrolidon), 2 bis 20 Gew.-% (für Saccharin-natrium) oder 0,2 bis 10 Gew.-% (für ein Cyclo-dextran) vorhanden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann gegebenenfalls ein oder mehrere zusätzliche Bestandteile enthalten, wie z.B. Stabilisatoren, Schutzmittel und Antioxidationsmittel, beispielsweise Parabenderivate, wie Propyl-p-hydroxybenzoat, butylierte Hydroxytoluolderivate, Ascorbinsäure und Natriummetabisulfit; Metallionensequestriermittel, beispielsweise Natriumedetat; und Antischaummittel, beispielsweise Silicoderivate, wie Dimethicon oder Simethicon. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann auch ein weiteres anästhetisches Mittel enthalten.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise auf einen pH zwischen 4 und 10, insbesondere zwischen 5 und 7, eingestellt und kann auch Puffermittel enthalten, beispielsweise Zitronensäure und Natriumcitrat, um den pH-Wert aufrechtzuerhalten.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann durch die Einverleibung der erforderlichen Menge eines geeigneten anorganischen Salzes, wie z.B. 0,1 bis 0,9 Gew.-% Natriumchlorid, oder eines Zuckers oder Zuckerderivats, wie z.B. Dextrose, gegenüber Blut isotonisch gemacht werden. Weiterhin kann eine geeignete sterile wäßrige Salzlösung oder Dextrolösung stets an Stelle von sterilem Wasser verwendet werden.

Eine besonders bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung besteht aus einer sterilen wäßrigen Zusammensetzung, die 1 bis 5 Gew.-%, insbesondere 1 bis 2 Gew.-%, besonders 2 Gew.-%, 2,6-Diisopropylphenol, 10 bis 20 Gew.-% eines polyoxyäthylierten Castorölderivats, insbesondere "Cremophor" EL, "Cremophor" RH40 oder "Micelliphor", oder eines Polyoxyäthylen/Polyoxypropylen-Blockmischpolymers, insbesondere "Pluronic" F68; und gegebenenfalls 5 bis 20 Gew.-% Äthanol, Propylenglykol oder eines Polyäthylenglykols enthält, wobei der Rest der Zusammensetzung aus Wasser oder einer geeigneten Salz- oder Dextroselösung besteht.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist vorzugsweise auf einen pH zwischen ungefähr 5 und 7 gepuffert.

Die Zusammensetzung kann durch herkömmliche Techniken sterilisiert werden, beispielsweise durch Erhitzen oder Bestrahlen oder durch Filtration durch ein Bakterienfilter, wie z.B. einer Zelluloseestermembran mit einer Porengröße von nicht mehr als 0,22 μ .

Die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol erzeugt eine glatte und rasche Anästhesie, wenn sie intravenös in Form einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung in Mäuse, Ratten, Kaninchen, Katzen, Rhesus- und Schweineaffen, Schweine, Schafe, Pferde oder Rinder in einer einzigen Dosis zwischen 2,5 und 10 mg/kg Körpergewicht injiziert wird. Die Anästhesie erfolgt in weniger als 1 Minute und dauert, je nach der Spezies und der Dosis, 3 bis 25 Minuten. Die Erholung aller Tiere erfolgt normal und rasch, je nach der Spezies und der Dosis, wobei sie 7 bis 45 Minuten vom Beginn dauert. Bei anästhetischen Dosen sind keinerlei Nebeneffekte erkennbar. Die HD_{50} -Dosis der Verbindung bei Mäusen beträgt 13,5 mg/kg Körpergewicht, und die LD_{50} -Dosis bei Mäusen beträgt 56 mg/kg Körpergewicht. Die Verbindung kann auch intramuskulär verabreicht werden.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann für die Hervorbringung einer Anästhesie vor der Aufrechterhaltung einer herkömmlichen Inhalationsanästhesie oder als einziges anästhetisches Mittel kurzer Dauer verwendet werden. Durch wiederholte Verabreichung oder durch eine kontinuierliche Infusion kann es auch als einziges anästhetisches Mittel längerer Dauer verwendet werden.

Wenn sie für die Einleitung einer Anästhesie bei ausgewachsenen Menschen verwendet wird, dann wird die erfindungsgemäße Zusammensetzung in einer solchen Menge verabreicht, daß zwischen 5 und 10 ml einer Zusammensetzung, die zwischen 1 und 5 Gew.-%, vorzugsweise 2 Gew.-%, 2,6-Diisopropylphenol enthält, während 15 bis 30 Sekunden verabfolgt werden. Bei der Verwendung bei Kindern wird eine Zusammensetzung, die 1 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol enthält, bevorzugt.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung wird für die Verwendung bei Warmblütlern normalerweise in Einheitsdosierungen-

formen verwendet, und zwar vorzugsweise als geschlossene Ampulle, die 5 bis 10 ml einer flüssigen Zusammensetzung enthält. Die Ampulle kann die Flüssigkeit unter einer Stickstoffatmosphäre enthalten. Der Inhalt der Ampulle kann durch Bakterienfiltration steril gemacht werden, worauf sie dann unter einer aseptischen Fülltechnik verwendet wird. Es ist auch möglich, die Ampulle nach dem Verschließen durch Wärmebehandlung zu sterilisieren.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Destilliertes Wasser wird zu einer Lösung von 20 g 2,6-Diisopropylphenol in 100 g einer polyoxyäthylierten Rizinolsäure ("Cremophor" EL) zugegeben, bis ein Volumen von 1 l erhalten ist. Die Lösung wird in Ampullen abgefüllt, die dann verschlossen und durch Erhitzen in einem Dampfautoklaven sterilisiert werden. Auf diese Weise wird eine sterile Lösung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 2

90 ml destilliertes Wasser werden langsam zu einer gut gerührten Lösung von 2 g 2,6-Diisopropylphenol in 10 g "Cremophor" EL zugegeben. Die erhaltene Mikroemulsion wird durch ein Bakterienfilter hindurchgeführt. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das obige Verfahren wird wiederholt, außer daß in das Gemisch folgendes einverleibt wird:

509841/0891

- (1) 0,02 g Natriumacetat; oder
- (2) 0,1 g Zitronensäure; oder
- (3) 0,01 g Propyl-p-hydroxybenzoat ("Nipazol" M;
"Nipazol" ist ein eingetragenes Warenzeichen); oder
- (4) 0,01 g 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol ("Topanol" BHT;
"Topanol" ist ein eingetragenes Warenzeichen).

In jedem Fall wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 3

80 ml einer Lösung von 0,9 g Natriumchlorid und 0,02 g Natrium-
edetat in 100 ml destilliertem Wasser werden langsam zu einer
gut gerührten Lösung von 2,0 g 2,6-Diisopropylphenol in einer
Mischung aus 10 g "Cremophor" EL und 10 ml Äthanol zugegeben.
Die erhaltene Mikroemulsion wird durch ein Bakterienfilter
hindurchgeführt. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammen-
setzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabrei-
chung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß
0,1 g Zitronensäure an Stelle des Natriumedetats verwendet
wird. Hierdurch wird in ähnlicher Weise eine sterile Mikro-
emulsion erhalten, die sich für eine parenterale Verabrei-
chung an Warmblütler eignet.

Beispiel 4

80 ml destilliertes Wasser werden langsam zu einer gut ge-
rührten Lösung von 2 g 2,6-Diisopropylphenol in einer Mi-
schung aus 10 g "Cremophor" EL und 10 g γ -Butyrolacton zu-
gegeben. Die erhaltene Mikrolösung wird durch ein Bakterien-
filter hindurchgeführt. Auf diese Weise wird eine sterile
Zusammensetzung für parenterale Verabreichung an Warmblüt-
ler erhalten.

Beispiel 5

900 ml destilliertes Wasser werden langsam zu einer gut gerührten Lösung von 10 g 2,6-Diisopropylphenol in 100 g Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonooleat ("Tween" 80; "Tween" ist ein eingetragenes Warenzeichen) zugegeben. Die erhaltene Mikroemulsion wird durch ein Bakterienfilter hindurchgeführt. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 6

90 ml destilliertes Wasser werden zu einer Lösung von 2 g 2,6-Diisopropylphenol in 10 g Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonopalmitat ("Tween" 40) zugegeben. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wird wiederholt durch einen Homogenisator hindurchgeführt, bis die Teilchengröße der Emulsion auf durchschnittlich 5μ herabgesetzt ist. Die erhaltene Mikroemulsion wird durch Erhitzen in einem Autoklaven sterilisiert. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß das "Tween" 40 durch eine gleiche Menge Polyoxyäthylen-(20)-sorbitanmonostearat ("Tween" 60) ersetzt wird.

So wird in ähnlicher Weise eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß die folgenden Bestandteile verwendet werden:

- (a) 1 g 2,6-Diisopropylphenol
- 5 g Polyoxyäthylenmonostearat ("Myrj" 52)

95 ml destilliertes Wasser;

oder

(b) 10 g 2,6-Diisopropylphenol

100 g Polyoxyäthylenmonostearat ("Myrj" 53)

900 ml destilliertes Wasser.

Hierdurch wird in ähnlicher Weise eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 7

80 ml destilliertes Wasser werden zu einem gerührten Gemisch aus 2 g 2,6-Diisopropylphenol, 1 g "Cremophor" EL, 1 g "Tween" 80 und 20 ml Erdnußöl zugegeben. Die erhaltene Emulsion wird wiederholt durch einen Homogenisator hindurchgeführt, bis eine geeignete niedrige Teilchengröße erhalten ist. Dann wird sie durch Erhitzen in einem Autoklaven sterilisiert. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 8

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß die 100 g "Cremophor" EL durch eines der folgenden oberflächenaktiven Mittel ersetzt werden:

200 g "Cremophor" RH40	}	(polyoxyäthylerte Castor- ölderivate)
200 g "Micelliphor"		
200 g "Cremophor" RH60		
200 g "Mulgofen" EL 719		(ein polyoxyäthylertes Pflanzenöl)
200 g "Tween" 40		
200 g "Tween" 80		

Die erhaltene Lösung wird durch das in Beispiel 1 oder 2 beschriebene Verfahren sterilisiert. Auf diese Weise wird eine sterile Lösung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 9

Ein gerührtes Gemisch aus 2 g 2,6-Diisopropylphenol, 10 g Polyäthylenglykol-200 und 10 g "Cremophor" RH40 wird mäßig erhitzt, bis ein homogenes Gemisch erhalten wird. Dann werden portionsweise 78 g für Injektionen geeignetes Wasser zugegeben, und die erhaltene klare Lösung wird dadurch sterilisiert, daß sie durch ein Bakterienfilter hindurchgeführt wird (Zelluloseesternmembrane, Porengröße 0,22 μ). Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das obige Verfahren wird wiederholt, wobei die folgenden Bestandteile verwendet werden:

- (a) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
5 g Äthanol

10 g "Cremophor" EL
auf 100 g Wasser

- (b) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Propylenglykol
10 g "Cremophor" EL
auf 100 g Wasser

- (c) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Polyäthylenglykol-400
10 g "Cremophor" EL
auf 100 g Wasser

- (d) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Polyäthylenglykol-600
10 g "Cremophor" EL
auf 100 g Wasser
- (e) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
5 g Äthanol
20 g "Cremophor" RH40
auf 100 g Wasser
- (f) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Propylenglykol
20 g "Cremophor" RH40
auf 100 g Wasser
- (g) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Polyäthylenglykol-200
20 g "Cremophor" RH40
auf 100 g Wasser
- (h) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Äthanol
10 g "Tween" 60
auf 100 g Wasser
- (i) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
8 g Äthanol
15 g "Tween" 20 (Polyoxyäthylen(20)-sorbitanmonolaurat
auf 100 g Wasser

Auf diese Weise werden ähnliche sterile Zusammensetzungen erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignen.

Beispiel 10

Eine Lösung von 2 g 2,6-Diisopropylphenol in 10 g Äthanol wird zu einer gerührten Lösung von 20 g Polyoxyäthylen-(23)-lauryläther ("Brij" 35) in 20 g für Injektionen geeignetes Wasser zugegeben. Dann werden weitere 48 g für Injektion geeignetes Wasser zugesetzt. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch wird dadurch sterilisiert, daß es 30 Minuten in einem Dampfautoklaven auf 115°C erhitzt wird. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß die folgenden Bestandteile verwendet werden:

- (a) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
 - 10 g Propylenglykol
 - 10 g Polyoxyäthylen/Polyoxypropylen-Blockmischpolymer
 - 10 g "Pluronic" F68
 - auf 100 g Wasser
-
- (b) 2 g 2,6-Diisopropylphenol
 - 20 g Äthanol
 - 30 g Polyvinylpyrrolidon ("Plasdone" C 15)
 - auf 100 g für Injektion geeignetes Wasser

Auf diese Weise werden sterile Zusammensetzungen erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignen.

Beispiel 11

Für Injektionen geeignetes Wasser wird langsam zu einer gerührten Lösung von 2 g 2,6-Diisopropylphenol in 40 g

Äthan 1 zugegeben, bis das Gesamtgewicht d s Gemischs 100 g beträgt. Das Gemisch wird dann sterilisiert, indem es durch ein Bakterienfilter hindurchgeführt wird. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß die 40 g Äthanol durch 70 g entweder Propylenglykol oder Polyäthylenglykol-200 oder Polyäthylenglykol-400 oder Polyäthylenglykol-600 ersetzt werden. Auf diese Weise werden ähnliche sterile Zusammensetzungen erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignen.

Beispiel 12

2 g 2,6-Diisopropylphenol werden zu einer gerührten Lösung von 5 g Saccharin-natrium in 93 g für Injektionen geeignetes Wasser zugegeben. Die auf diese Weise erhaltene Lösung wird dadurch sterilisiert, daß sie durch ein Bakterienfilter hindurchgeführt wird. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß 4 g Cyclodextran (Schardinger- α -Dextrin) an Stelle der 5 g Saccharin-natrium verwendet werden. Auf diese Weise wird eine ähnliche sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 13

Ein Gemisch aus 2 g 2,6-Diisopropylphenol, 10 g Propylenglykol und 10 g "Cremophor" EL wird erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten worden ist. Die Lösung wird dadurch sterili-

siert, daß sie durch ein Bakterienfilter hindurchgeführt wird. Auf diese Weise wird eine konzentrierte sterile Lösung erhalten, die mit sterilem Wasser verdünnt werden kann, um eine sterile Zusammensetzung herzustellen, welche sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Das oben beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß 0,001 g eines Silicon-Antischaummittels einverleibt werden. Auf diese Weise wird eine ähnliche konzentrierte sterile Lösung erhalten, die wie oben verdünnt werden kann.

Beispiel 14

Das in Beispiel 1 beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß das destillierte Wasser durch ein gleiches Volumen 0,9 %iger (G/V) wäßriger Natriumchloridlösung ("physiologische Kochsalzlösung") ersetzt wird. Auf diese Weise wird eine 2 %ige sterile Lösung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Die oben beschriebene 2 %ige sterile Lösung wird mit dem gleichen Volumen einer "physiologischen Kochsalzlösung" verdünnt. Auf diese Weise wird eine 1 %ige sterile Lösung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 15

Einer jeden Maus von mehreren Gruppen aus 10 Mäusen wird intravenös eine 1 %ige sterile Lösung von 2,6-Diisopropylphenol, wie sie in Beispiel 14 beschrieben ist, injiziert, wobei die gesamte Dosis innerhalb jeder Gruppe gleich, aber zwischen den Gruppen verschieden ist. Die Dosis (HD_{50}), die erforderlich ist, um eine Anästhesie hervorzurufen (Verlust eines Aufrichtungsreflexes während mindestens

30 Sekunden) bei 5 aus 10 Mäusen, und die Dosis (LD_{50}), die erforderlich ist, 5 aus 10 Mäusen zu töten, werden dabei zu 13,5 mg/kg Körpergewicht bzw. 56 mg/kg Körpergewicht gefunden. Das therapeutische Verhältnis (LD_{50}/HD_{50}) beträgt deshalb 4,14.

Einer jeden Maus aus einer Gruppe von 10 Mäusen werden intravenös 27 mg/kg Körpergewicht (zweimal HD_{50}) an 2,6-Diisopropylphenol in Form einer 1 %igen wässrigen sterilen Lösung, die in Beispiel 14 beschrieben ist, injiziert. Die mittlere Schlafzeit einer Maus beträgt 4,29 Minuten (Standardabweichung $\pm 0,59$ Minuten).

Zum Vergleich sind die entsprechenden Zahlen für das bekannte anästhetische Mittel Thiopenton-natrium unter ähnlichen Bedingungen:

HD_{50}	23,5 mg/kg Körpergewicht
LD_{50}	100 mg/kg Körpergewicht
Therapeutisches Verhältnis	4,26
Mittlere Schlafzeit nach der zweifachen HD_{50} -Menge	5,97 \pm 1,63 Minuten

Beispiel 16

Eine 2 %ige sterile Lösung von 2,6-Diisopropylphenol, die gemäß Beispiel 14 hergestellt worden war, wird intravenös an Schweineaffen, die ein Gewicht von 6,8 kg aufweisen, in einer Rate von 0,05 mg Phenol/kg Körpergewicht/Sekunde verabreicht, bis eine Dosis von 34 mg (5 mg/kg Körpergewicht) des Phenols injiziert worden ist. Die Einleitung der Anästhesie erfolgt glatt und rasch, die Muskel entspannen sich, Spinalreflexe werden unterdrückt und die Anästhesie dauert annähernd 6 Minuten. Die Erholung nach dieser Periode verläuft rasch und ist 16 Minuten nach der Einlei-

tung nahezu zu Ende.

Beispiel 17

Eine 2 %ige sterile Lösung von 2,6-Diisopropylphenol, die gemäß Beispiel 14 hergestellt worden ist, wird intravenös an eine jede Katze aus einer Gruppe von 5 Katzen verabreicht, und zwar mit einer Rate von 0,05 mg Phenol/kg Körpergewicht/Sekunde, bis jede Katze 10 mg Phenol/kg Körpergewicht erhalten hat. Die Einleitung der Anästhesie verläuft rasch und ohne jede Erregung. Die Muskel entspannen sich, und die Spinalreflexe werden unterdrückt. Ein Ansprechen an Schmerzen kehrt nach etwa 10 Minuten zurück, und die weitere Erholung verläuft glatt und rasch. Aufrichtungsreflexe erscheinen nach einer mittleren Zeit von 34 Minuten (Standardabweichung $\pm 7,35$ Minuten) vom Beginn. Die Katze kann nach einer mittleren Zeit von 42,6 Minuten ($\pm 10,29$ Minuten) nach Beginn wieder stehen.

Beispiel 18

Eine Katze mit einem Gewicht von 2,5 kg wird genau wie in Beispiel 17 anästhesiert. Hierauf wird eine Laparotomieoperation begonnen, die 45 Minuten dauert, währenddessen die Anästhesie durch vier ergänzende intravenöse Injektionen von jeweils 2,0 mg Phenol/kg Körpergewicht (verabreicht als 2 %ige sterile Lösung) aufrechterhalten wird. Die Erholung nach der Operation verläuft rasch, und die Katze kann 35 Minuten nach beendeter Operation wieder stehen.

Beispiel 19

Eine Katze wird genauso anästhesiert, wie es in Beispiel 17 beschrieben ist. Eine Anästhesie ausreichender Tiefe für die Durchführung einer Intubation der Trachea im Anschluß an das Aufbringen einer topischen Anästhesie auf die Larynx wird erhalten. Die Anästhesie wird dann durch ein Inhala-

tionsanästhesie aufrechterhalten, die durch einen Ayre'schen T-Stück-Kreislauf verabfolgt wird.

Beispiel 20

Eine 2 %ige sterile Lösung von 2,6-Diisopropylphenol, die gemäß Beispiel 14 hergestellt worden ist, wird intramuskulär in eine Katze in einer Dosis von 35 mg Phenol/kg Körpergewicht verabfolgt. Nach 15 Minuten gehen die Aufrichtungsreflexe verloren, und nach weiteren 25 Minuten ist die Anästhesie so tief, daß eine Intubation ausgeführt werden kann. Ein Muskeltonus kehrt nach weiteren 60 Minuten zurück. Die Erholung erfolgt dann ohne besondere Auffälligkeiten. Während der folgenden 7 Tage wird kein Schmerz und keine Wunde an der Injektionsstelle festgestellt.

Beispiel 21

Destilliertes Wasser wird zu einer Lösung von 20 g 2,6-Diisopropylphenol in 150 g eines polyoxyäthylierten Castoröls ("Texofor" D40) zugegeben, bis ein Volumen von 1 l erhalten ist. Die Lösung wird in Ampullen abgefüllt, die jeweils 10 ml Lösung enthalten. Die Ampullen werden verschlossen und durch Erhitzen in einem Dampfautoklaven während 30 Minuten bei 115°C sterilisiert. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 22

Das in Beispiel 21 beschriebene Verfahren wird wiederholt, außer daß als Bestandteile

20 g 2,6-Diisopropylphenol
140 g "Cremophor" RH40
auf 1 l destilliertes Wasser

verwendet werden.

Ausreichend Natriumchlorid wird zugegeben, um die Lösung gegenüber Blut isotonisch zu machen. Der pH der Lösung wird mit Zitronensäure auf 6 eingestellt. Die Lösung wird in Ampullen gefüllt und sterilisiert, wie es in Beispiel 21 beschrieben ist. Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

Beispiel 23

Das Verfahren von Beispiel 9 wird wiederholt, außer daß die folgenden Bestandteile verwendet werden:

2 g 2,6-Diisopropylphenol
10 g Äthanol
10 g "Cremophor" RH40
auf 100 g Wasser

Auf diese Weise wird eine sterile Zusammensetzung erhalten, die sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- ① Sterile pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol gemeinsam mit einem sterilen pharmazeutisch zulässigen Verdünnungsmittel oder Trägermittel enthält, wobei die Zusammensetzung sich entweder direkt oder nach Verdünnung mit einem flüssigen Verdünnungsmittel für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine wäßrige Zusammensetzung handelt, die die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol in steriler Mischung mit Wasser und einem oberflächenaktiven Mittel oder einem anderen löslich machenden Mittel enthält, wobei sie gegebenenfalls auch ein oder mehrere weitere zusätzliche Lösungsmittel enthält.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine wäßrige Zusammensetzung handelt, welche die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol in steriler Mischung mit Wasser und einem zusätzlichen mit Wasser mischbaren, nicht-wäßrigen Lösungsmittel enthält, wobei die Verhältnisse derselben so sind, daß eine homogene Zusammensetzung erhalten wird.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine flüssige nicht-wäßrige Zusammensetzung handelt, die aus einer sterilen Lösung der Verbindung 2,6-Diisopropylphenol in einem mit Wasser mischbaren, nicht-wäßrigen Lösungsmittel besteht, wobei die Lösung gegebenenfalls ein oberflächenaktives Mittel enthält.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein steriles festes oder halbfestes Gemisch von 2,6-Diisopropylphenol mit einem festen Verdünnungsmittel handelt.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion handelt, in welcher das 2,6-Diisopropylphenol entweder alleine oder als Lösung in einem mit Wasser unmischtbaren Lösungsmittel unter Zuhilfenahme eines oberflächenaktiven Mittels mit Wasser emulgiert ist.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1, 2, 4 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel aus einem nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittel besteht.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel besteht aus einem Kondensationsprodukt von Äthylenoxid mit einer Fettsäure, oder einem Kondensationsprodukt von Äthylenoxid mit einem pflanzlichen Öl oder einem Derivat davon, oder einem Kondensationsprodukt von Äthylenoxid mit einem langkettigen aliphatischen Alkohol, oder einem Kondensationsprodukt von Äthylenoxid mit einem Teilester, der sich von einer Fettsäure und einem Hexitanhydrid ableitet, oder einem Polyoxyäthylen/Polyoxypropylen-Blockmischpolymer.
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel ein Polyoxyäthylenlaurat, -stearat oder -oleat, oder ein polyoxyäthylisiertes Derivat eines pflanzlichen Öls, oder ein Polyoxyäthylen-cetyl-, -lauryl-, -stearyl- oder -oleyl-äther, oder ein Polyoxyäthylensorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat oder -monooleat oder ein Polyoxyäthylen/Polyoxypropylen-Blockmischpolymer ist.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel ein solches ist, das unter dem Warenzeichen "Tween" 20, 40, 60 oder 80; "Myrj" 52 oder 53; "Brij" 35; "Pluronic" F68; "Emulphor" (oder "Mulgofen") EL 620 oder EL 719; "Texophor" D40 oder D80; "Cremophor" EL, RH40 oder RH60 oder "Micelliphor" bekannt ist.
11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel ein solches ist, das unter dem Warenzeichen "Cremophor" EL, "Cremophor" RH40, "Micelliphor" oder "Pluronic" F68 bekannt ist.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel ein natürlich vorkommendes Phosphatid oder ein Ester aus einem Hexitanhydrid und einer Fettsäure ist.
13. Zusammensetzung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktive Mittel ein Lecithin oder ein Sorbitanmonolaurat, -monopalmitat, -monostearat oder -monooleat ist.
14. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das löslich machende Mittel, das kein oberflächenaktives Mittel ist, aus Polyvinylpyrrolidon, Saccharin-natrium oder einem Cyclodextran besteht.
15. Zusammensetzung nach Anspruch 1 bis 4, 7 bis 11 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß das zusätzliche Lösungsmittel in einer wäßrigen Zusammensetzung oder das nicht-wäßrige Lösungsmittel in einer flüssigen nicht-wäßrigen Zusammensetzung ein Alkohol, ein Glykol, ein Glykolmonoäther oder ein mit Wasser mischbarer Ester oder ein mit

Wasser mischbares Amid ist.

16. Zusammensetzung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Äthanol, Propylenglykol, Hexenylglykol, ein Polyäthylenglykol, Äthylenglykol-mono-äthyläther, γ -Butyrolacton, Äthyllactat, N-Methylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N- β -Hydroxyäthyllactamid oder N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff ist.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Äthanol, Propylenglykol oder ein Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von annähernd 200, 400 oder 600 ist.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß das feste Verdünnungsmittel aus Lactose, Saccharin-natrium oder einem Cyclodextran besteht.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das mit Wasser unmiscbare Lösungsmittel aus einem pflanzlichen Öl oder einem Ester einer Fettsäure besteht.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel aus Erdnußöl oder Äthyl-oleat besteht.

21. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 bis 5 Gew.-% 2,6-Di-isopropylphenol; 2 bis 30 Gew.-% eines nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittels; und gegebenenfalls 2 bis 30 Gew.-% eines Alkohols oder Glykols als zusätzliches Lösungsmittel enthält, wobei der Rest der Zusammensetzung aus Wasser besteht.

22. Zusammensetzung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 20 Gew.-% eines nicht-ionischen oberflächenaktiven Mittels enthält.
23. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie 0,1 bis 20 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol und 10 bis 99,9 Gew.-% eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels enthält, wobei der Rest der Zusammensetzung gegebenenfalls aus Wasser besteht.
24. Zusammensetzung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß sie 40 bis 98 Gew.-% eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels enthält.
25. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 21 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1 bis 2 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol enthält.
26. Zusammensetzung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol enthält.
27. Zusammensetzung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie 20 bis 40 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon, 2 bis 20 Gew.-% Saccharin-natrium oder 0,2 bis 10 Gew.-% eines Cyclodextrans enthält.
28. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein oder mehrere zusätzliche Bestandteile enthält, bei denen es sich um Stabilisatoren, Schutzmittel, Antioxidationsmittel, Metallionen-sequestrierermittel oder Antischäummittel handelt.
29. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein weiteres anästhetisches Mittel enthält.

30. Wäßrige Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, 6 bis 17 und 19 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß der pH zwischen 4 und 10 liegt.
31. Zusammensetzung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß der pH zwischen 5 und 7 liegt.
32. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Puffermittel enthält, um den pH-Wert aufrechtzuerhalten.
33. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, 6 bis 17 und 19 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß sie gegenüber Blut isotonisch gemacht worden ist.
34. Zusammensetzung nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Einverleibung von Natriumchlorid oder Dextrose isotonisch gemacht worden ist.
35. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer sterilen wäßrigen Zusammensetzung besteht, die 1 bis 5 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol, 10 bis 20 Gew.-% eines Polyoxyäthylen-Castoröl-Derivats oder eines Polyoxyäthylen/Polypropylen-Blockmischpolymers und gegebenenfalls 5 bis 20 Gew.-% Äthanol, Propylenglykol oder eines Polyäthylenglykols enthält, wobei der Rest der Zusammensetzung aus Wasser oder aus einer geeigneten Kochsalz- oder Dextroslösung besteht.
36. Zusammensetzung nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß sie 1 bis 2 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol enthält.
37. Zusammensetzung nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß sie 2 Gew.-% 2,6-Diisopropylphenol enthält.

38. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 35 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf einen pH zwischen 5 und 7 gepuffert ist.

39. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 38, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch Erhitzen oder Bestrahlen oder durch Filtration durch ein Bakterienfilter sterilisiert worden ist.

40. Ampulle, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 10 ml einer sterilen flüssigen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 6 bis 17 und 9 bis 39 enthält.

41. Ampulle, dadurch gekennzeichnet, daß sie 5 bis 10 ml einer sterilen flüssigen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 25, 26, 36 und 37 enthält.

42. Sterile pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol gemeinsam mit einem sterilen flüssigen Verdünnungsmittel oder Trägemittel enthält, wobei die Zusammensetzung sich für eine parenterale Verabreichung an Warmblütler eignet.

43. Zusammensetzung nach Anspruch 42, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Verbindung 2,6-Diisopropylphenol in Mischung mit Wasser und einem oberflächenaktiven Mittel enthält, wobei sie gegebenenfalls auch ein oder mehrere weitere zusätzliche Lösungsmittel enthält.

44. Zusammensetzung nach Anspruch 43, dadurch gekennzeichnet, daß das zusätzliche Lösungsmittel aus Propylenglykol oder Äthanol besteht.

45. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 43 oder 44,

dadurch gekennzeichnet, daß das oberflächenaktiv Mittel aus einem polyoxyäthylierten Rizinolsäurederivat oder aus einem Polyoxyäthylen/Polyoxypropylen-Blockmischpolymer besteht.

46. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 42 bis 45, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch die Einverleibung der erforderlichen Menge Natriumchlorid gegenüber Blut isotonisch gemacht ist.

PATENTANWÄLTE
DR.-ING. H. FINCKE, DIPL.-ING. H. BÖHR
DIPL.-ING. & STÄGER

THIS PAGE BLANK (USPTO)